

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Nivolumab (OPDIVO®)*

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

## **Modul 1 M**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 28.04.2021

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>5</b>
1.1 Administrative Informationen .....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	24
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	28
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	30

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	8
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen auf Endpunktebene aus der randomisierten, kontrollierten Studie CA209-9ER .....	15
Tabelle 1-8: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen auf Endpunktebene aus den indirekten Vergleichen der randomisierten, kontrollierten Studien CA209-9ER und KEYNOTE-426, CA209-214 bzw. JAVELIN Renal 101 .....	16
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	28
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	29

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1-1: Netzwerkstruktur der indirekten Vergleiche .....	14

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ALT	Alaninaminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASK	Arzneistoffkatalog
AST	Aspartataminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BMS	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
EQ-5D-VAS	<i>European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions - Visuelle Analogskala</i>
FKSI	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index</i>
FKSI-DRS	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
IMDC	<i>International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database</i>
imNW	Immunvermittelte Nebenwirkungen
KI	Konfidenzintervall
MID	<i>Minimal Important Difference</i>
MMRM	<i>Mixed Model for Repeated Measurements</i>
mTOR	<i>mammalian Target of Rapamycin</i>
PZN	Pharmazentralnummer
SMD	Standardisierte mittlere Differenzen
SmPC	<i>Summary of Product Characteristics</i>
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
UE	Unerwünschtes Ereignis
UICC	<i>Union for International Cancer Control</i>

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier****1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
<b>Anschrift:</b>	Arnulfstraße 29 D – 80636 München

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
<b>Anschrift:</b>	Plaza 254 Blanchardstown Corporate Park 2 Dublin 15, D15 T867 Irland

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

*Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.*

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Nivolumab
<b>Handelsname:</b>	OPDIVO®
<b>ATC-Code:</b>	L01XC17
<b>Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer</b>	42048
<b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>	11024601 11024618
<b>ICD-10-GM-Code</b>	ICD-10-C64
<b>Alpha-ID</b>	I19876

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
OPDIVO ist in Kombination mit Cabozantinib für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen indiziert (siehe Abschnitt 5.1). <sup>b</sup>	13.04.2021	M
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Der Wortlaut des Abschnittes 5.1, auf den in der Fachinformation im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ verwiesen wird, wird aufgrund des Umfangs des Abschnittes nicht angegeben. Der Wortlaut ist der Fachinformation von OPDIVO® mit Stand April 2021 zu entnehmen.</p>		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert.	19. Juni 2015
Nivolumab BMS ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert.	20. Juli 2015
Zusammengeführt unter dem Handelsnamen OPDIVO® mit Beschluss der Europäischen Kommission <sup>a</sup> :	28. Oktober 2015

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert. OPDIVO ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert.	
OPDIVO ist als Monotherapie <sup>b</sup> zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert. <sup>c</sup>	04. April 2016
OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vortherapie indiziert.	04. April 2016
OPDIVO ist in Kombination <sup>d</sup> mit Ipilimumab bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert. Im Vergleich zur Nivolumab Monotherapie wurde in der Kombination Nivolumab mit Ipilimumab nur bei Patienten mit niedriger Tumor-PD-L1-Expression ein Anstieg des progressionsfreien Überlebens (PFS) und des Gesamtüberlebens (OS) <sup>e</sup> gezeigt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). <sup>f</sup>	11. Mai 2016
OPDIVO ist als Monotherapie <sup>b</sup> zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms (cHL) bei Erwachsenen nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Behandlung mit Brentuximab Vedotin indiziert.	21. November 2016
OPDIVO ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Kopf-Hals-Bereichs bei Erwachsenen mit einer Progression während oder nach einer platinbasierten Therapie indiziert (siehe Abschnitt 5.1). <sup>f</sup>	28. April 2017
OPDIVO ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie indiziert.	02. Juni 2017
OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion indiziert (siehe Abschnitt 5.1). <sup>f</sup>	30. Juli 2018
OPDIVO ist in Kombination mit Ipilimumab für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei erwachsenen Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil indiziert (siehe Abschnitt 5.1). <sup>f</sup>	11. Januar 2019
OPDIVO ist in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie für die Erstlinientherapie des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen, deren Tumoren keine sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation aufweisen, indiziert.	05. November 2020
OPDIVO ist als Monotherapie zur Behandlung des nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidivierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus bei Erwachsenen nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie indiziert.	20. November 2020
<p>a: Nivolumab BMS wurde daraufhin zum 01.12.2015 außer Vertrieb gemeldet.</p> <p>b: Im Rahmen der Zulassung für das Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs (SCCHN) wurde „als Monotherapie“ in den ursprünglichen Indikationstext eingefügt.</p> <p>c: Durch Zulassung der Indikation des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit nicht-plattenepithelialer Histologie entfällt die Spezifikation der Histologie.</p>	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
d: Der Text zur Kombination mit Ipilimumab wurde in der Fachinformation in den ursprünglichen Abschnitt zur Monotherapie beim Melanom eingefügt. e: Der Abschnitt „und des Gesamtüberlebens (OS)“ wurde erst mit Entscheidung der Europäischen Kommission vom 19.10.2017 eingefügt. f: Der Wortlaut der Abschnitte 4.4 und 5.1, auf den in der Fachinformation im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ verwiesen wird, wird aufgrund des Umfangs des Abschnitts nicht angegeben. Der Wortlaut ist der Fachinformation zu OPDIVO® zu entnehmen.	

## 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
M	a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0)	- Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib
	b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1 – 2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score $\geq$ 3)	- Avelumab in Kombination mit Axitinib (nur für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) oder - Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab oder - Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib
IMDC: <i>International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database</i> a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren.		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Bezüglich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib fand am 24.09.2020 ein Beratungsgespräch mit dem G-BA statt (Beratungsanforderung 2020-B-204). Die vom G-BA für das vorliegende Anwendungsgebiet bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie ist in Tabelle 1-6 benannt.

BMS folgt grundsätzlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms hat sich in den letzten beiden Jahrzehnten zweimal maßgeblich gewandelt: Der erste Wandel wurde durch die Zulassung des ersten Angiogenese-Inhibitors Sunitinib im Jahr 2006 sowie des Inhibitors des *mammalian Target of Rapamycin*(mTOR)-Signalwegs Temsirolimus im Jahr 2007 angestoßen.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In den darauffolgenden Jahren stellten diese und verwandte Substanzen den Behandlungsstandard im vorliegenden Anwendungsgebiet dar und wurden auch seitens des G-BA in den letzten Nutzenbewertungsverfahren als zweckmäßige Vergleichstherapie definiert. Die Nutzenbewertungen der Immun-Checkpoint-Inhibitor-Kombinationen Avelumab, Ipilimumab, Nivolumab und Pembrolizumab, die seit 2019 als Kombinationstherapien für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms zugelassen wurden, erfolgten entsprechend gegenüber Sunitinib. Durch die Zulassung der Immun-Checkpoint-Inhibitor-Kombinationen vollzog sich der zweite Wandel des Behandlungsstandards, insbesondere für Patienten, die für eine Therapie mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren geeignet sind. Entsprechend ist aus Sicht von BMS die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unter Berücksichtigung dieser Immun-Checkpoint-Inhibitoren sachgerecht und entspricht dem derzeit anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse. Die beiden Angiogenese-Inhibitoren Sunitinib und Pazopanib stellen dennoch weiterhin empfohlene und somit auch sachgerechte Therapieoptionen im gesamten vorliegenden Anwendungsgebiet dar. Zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von neuen Immun-Checkpoint-Inhibitor-Kombinationen ist somit auch ein Vergleich gegenüber Sunitinib relevant, insbesondere um eine einheitliche Bewertung von Arzneimitteln einer Wirkstoffklasse gemäß § 6 Abs. 3 AM-NutzenV zu gewährleisten.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

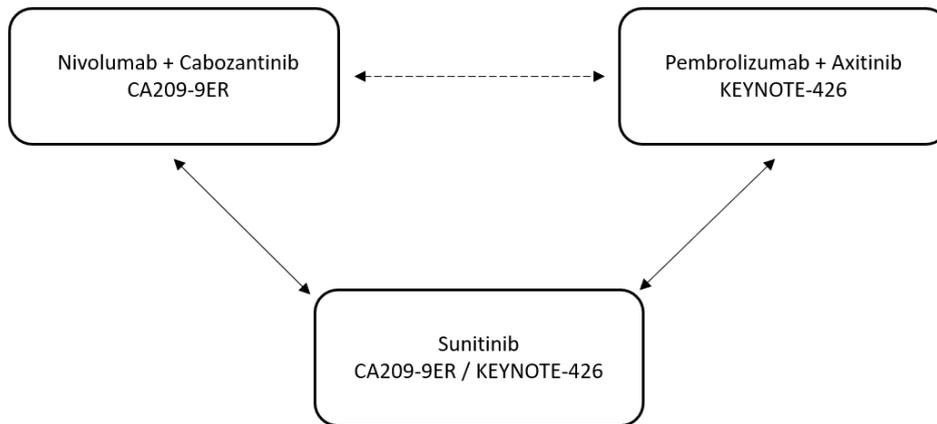
*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

Im vorliegenden Dossier wird die Wirksamkeit und Sicherheit von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib bei der Erstlinientherapie von Erwachsenen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom dargestellt. Für diese Fragestellung werden drei adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher et al. über den Brückenkomparator Sunitinib gegenüber der vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen, da direkt vergleichende Studien nicht verfügbar sind (siehe Abbildung 1-1).

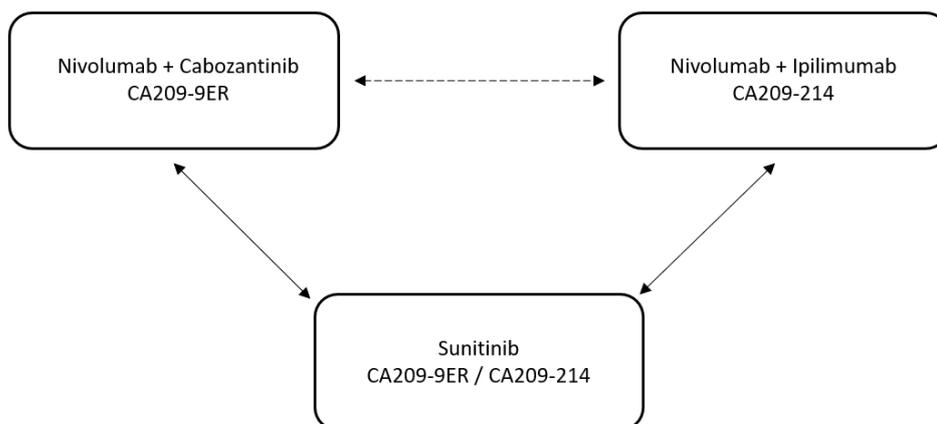
Grundlage aller indirekter Vergleiche ist die Studie CA209-9ER, eine offene, randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie, die Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber dem Brückenkomparator und bis vor kurzem noch geltenden Therapiestandard Sunitinib untersucht. Die vorangegangenen Nutzenbewertungen der Immun-Checkpoint-Inhibitoren Avelumab, Ipilimumab, Nivolumab und Pembrolizumab erfolgten im vorliegenden Anwendungsgebiet gegenüber Sunitinib. BMS erachtet daher auch die Ergebnisse der pivotalen Zulassungsstudie CA209-9ER als relevant für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib, insbesondere um eine einheitliche Bewertung von Arzneimitteln einer Wirkstoffklasse gemäß § 6 Abs. 3 AM-NutzenV zu gewährleisten.

Gemäß G-BA ergeben sich aus dem vorliegenden Anwendungsgebiet für die Nutzenbewertung zwei Teilanwendungsgebiete. Da Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib als zweckmäßige Vergleichstherapie in beiden Teilanwendungsgebieten festgelegt ist, erfolgt die Darstellung der Evidenz gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib basierend auf den Gesamtpopulationen der relevanten Studien, d. h. Patienten mit jeglichem Risikoprofil (Teil-anwendungsgebiet a und b). Die Darstellung der Evidenz gegenüber Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab erfolgt gemäß Festlegung des G-BA im Teilanwendungsgebiet b (Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil) und gegenüber Avelumab in Kombination mit Axitinib bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil, d. h. einer Teilpopulation des Teilanwendungsgebiets b.

**A – Patienten mit jeglichem Risikoprofil**



**B – Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil**



**C – Patienten mit ungünstigem Risikoprofil**

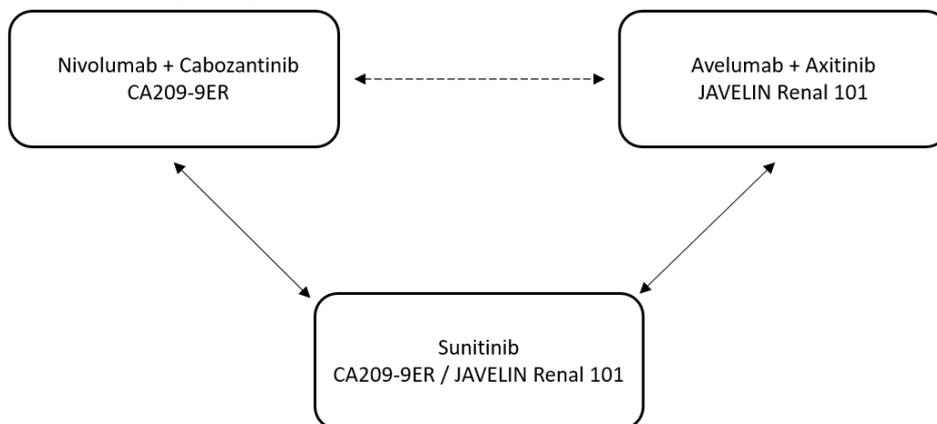


Abbildung 1-1: Netzwerkstruktur der indirekten Vergleiche

Die folgende Tabelle 1-7 fasst die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib basierend auf der pivotalen Zulassungsstudie CA209-9ER zusammen. In Tabelle 1-8 sind die Ergebnisse der indirekten Vergleiche für die jeweiligen Patientenpopulationen gemäß aktueller Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA zusammengefasst.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen auf Endpunktebene aus der randomisierten, kontrollierten Studie CA209-9ER

Endpunkt CA209-9ER	Nivolumab+Cabozantinib vs. Sunitinib Patienten mit jeglichem Risikoprofil (IMDC-Score 0 – 6, Gesamtstudienpopulation)  Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert
<b>Mortalität</b>	
Gesamtüberleben	HR = 0,659 [0,497; 0,873]; p = 0,0034
<b>Morbidität</b>	
<i>Krankheitsbedingte Symptome gemäß FKSI-DRS</i>	
FKSI-DRS	<i>Mittlere Änderung im Vergleich zu Baseline (MMRM):</i> Mittlere Differenz = 1,33 [0,84; 1,83], p < 0,0001 SMD = 0,45 [0,28; 0,61]  <i>Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung:</i> MID = 3 Punkte: HR = 0,58 [0,41; 0,83], p = 0,0026 MID = 2 Punkte: HR = 0,59 [0,43; 0,80], p = 0,0006
<i>Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS</i>	
EQ-5D-VAS	<i>Mittlere Änderung im Vergleich zu Baseline (MMRM):</i> Mittlere Differenz = 3,48 [1,58; 5,39] p = 0,0004 SMD = 0,30 [0,14; 0,47]  <i>Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung:</i> MID = 7 Punkte: HR = 0,64 [0,47; 0,86], p = 0,0035 MID = 10 Punkte: HR = 0,56 [0,41; 0,78], p = 0,0005
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>	
<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FKSI-19</i>	
FKSI-19	<i>Mittlere Änderung im Vergleich zu Baseline (MMRM):</i> Mittlere Differenz = 2,38 [1,20; 3,56], p < 0,0001 SMD = 0,33 [0,17; 0,50]
<b>Verträglichkeit</b>	
<i>UE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung<sup>(1)</sup></i>	
Schwere UE (CTCAE ≥ 3)	HR = 0,881 [0,738; 1,052], p = 0,1660
SUE	HR = 1,018 [0,810; 1,280], p = 0,8740
Therapieabbruch wegen UE	HR = 1,576 [1,132; 2,195], p = 0,0066
CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; EQ-5D-VAS: <i>European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions - Visuelle Analogskala</i> ; FKSI: <i>Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index</i> ; FKSI-DRS: <i>Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms</i> ; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; IMDC: <i>International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium</i> ; MID: <i>Minimal Important Difference</i> ; MMRM: <i>Mixed Model for Repeated Measurements</i> ; SMD: Standardisierte mittlere Differenzen; SUE: schwerwiegende UE; UE: unerwünschte Ereignisse	
(1) UE bis 100 Tage nach Behandlungsende	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen auf Endpunktebene aus den indirekten Vergleichen der randomisierten, kontrollierten Studien CA209-9ER und KEYNOTE-426, CA209-214 bzw. JAVELIN Renal 101

<b>Endpunkt ITC</b>	<b>Patienten mit jeglichem Risikoprofil (IMDC-Score 0 – 6)</b>	<b>Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 1)</b>	<b>Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3)</b>
	<b>Nivolumab+Cabozantinib vs. Pembrolizumab+Axitinib Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert</b>	<b>Nivolumab+Cabozantinib vs. Nivolumab+Ipilimumab Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert</b>	<b>Nivolumab+Cabozantinib vs. Avelumab+Axitinib Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert</b>
<b>Mortalität</b>			
Gesamtüberleben	HR = 1,117 [0,753; 1,656], p = 0,5819	HR = 0,940 [0,646; 1,368], p = 0,7484	HR = 0,795 [0,401; 1,575], p = 0,5104
<b>Morbidität</b>			
<i>Krankheitsbedingte Symptome gemäß FKSI-DRS</i>			
FKSI-DRS	Mittlere Differenz = 1,33 [0,69; 1,97], p < 0,0001 SMD = 0,32 [0,16; 0,47]	Mittlere Differenz = 0,57 [-0,19; 1,33], p = 0,1412 SMD = 0,13 [-0,04; 0,29]	Mittlere Differenz = 1,15 [-0,93; 3,22], p = 0,2774 SMD = 0,21 [-0,17; 0,58]
<i>Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS</i>			
EQ-5D-VAS	Mittlere Differenz = 2,01 [-0,56; 4,58], p = 0,1248 SMD = 0,12 [-0,03; 0,27]	Mittlere Differenz = 1,97 [-1,65; 5,59], p = 0,2860 SMD = 0,09 [-0,08; 0,26]	Mittlere Differenz = 0,98 [-6,59; 8,55], p = 0,7998 SMD = 0,05 [-0,33; 0,43]
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>			
<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FKSI-19</i>			
FKSI-19	k. A. <sup>(1)</sup>	Mittlere Differenz = -0,49 [-2,25; 1,27], p = 0,5849 SMD = -0,05 [-0,21; 0,12]	Mittlere Differenz = 0,84 [-3,40; 5,08], p = 0,6978 SMD = 0,07 [-0,30; 0,45]

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt ITC	Patienten mit jeglichem Risikoprofil (IMDC-Score 0 – 6)  Nivolumab+Cabozantinib vs. Pembrolizumab+Axitinib Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 1)  Nivolumab+Cabozantinib vs. Nivolumab+Ipilimumab Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3)  Nivolumab+Cabozantinib vs. Avelumab+Axitinib Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert
<b>Verträglichkeit</b>			
<i>UE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung</i>			
Schwere UE (CTCAE ≥ 3)	HR = 0,926 [0,733; 1,170], p = 0,5196	HR = 1,279 [0,991; 1,650], p = 0,0586	HR = 0,796 [0,454; 1,395], p = 0,4259
SUE	HR = 0,789 [0,576; 1,081], p = 0,1397	HR = 0,708 [0,516; 0,971], p = 0,0323	HR = 0,694 [0,347; 1,390], p = 0,3027
Therapieabbruch wegen UE	HR = 0,715 [0,456; 1,122], p = 0,1443	HR = 0,915 [0,579; 1,446], p = 0,7047	<i>k. A.<sup>(2)</sup></i>
<p>CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>; EQ-5D-VAS: <i>European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions - Visuelle Analogskala</i>; FKSI: <i>Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index</i>; FKSI-DRS: <i>Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms</i>; HR: Hazard Ratio; IMDC: <i>International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium</i>; KI: Konfidenzintervall; MID: <i>Minimal Important Difference</i>; SMD: Standardisierte mittlere Differenzen; SUE: schwerwiegende UE; UE: unerwünschte Ereignisse</p> <p>(1) Für Patienten mit jeglichem Risikoprofil liegen keine Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FKSI-19 aus der Studie KEYNOTE-426 für Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib vor.</p> <p>(2) Für Therapieabbruch wegen UE sind keine Ereigniszeitanalysen ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung aus publizierten Quellen für Avelumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib aus JAVELIN Renal 101 verfügbar.</p>			

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
M	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (gesamtes Anwendungsgebiet)	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

### Endpunktkategorie Mortalität

Die Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib führt in der pivotalen Studie CA209-9ER im Vergleich zu Sunitinib zu einer erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (HR = 0,659 [95 %-KI: 0,497; 0,873], p = 0,0034). Sunitinib stellte bis vor kurzem noch den Therapiestandard im vorliegenden Anwendungsgebiet dar und war damit auch Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den vorangegangenen Nutzenbewertungen der bereits zugelassenen Immun-Checkpoint-Inhibitor-Kombinationen. Die Nutzenbewertungen der Immun-Checkpoint-Inhibitoren Avelumab, Ipilimumab, Nivolumab und Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet erfolgten entsprechend gegenüber Sunitinib. Unter Berücksichtigung einer einheitlichen Bewertung von Arzneimitteln einer Wirkstoffklasse gemäß § 6 Abs. 3 AM-NutzenV liegt aufgrund der statistisch signifikanten Vorteile von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber Sunitinib in der Studie CA209-9ER hinsichtlich einer Verlängerung des Gesamtüberlebens ein Zusatznutzen vor, der vergleichbar zu den Arzneimitteln der aktuellen Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist.

Auch die ergänzend dargestellten Auswertungen aus den Kaplan-Meier-Kurven zu den abgeleiteten Überlebensraten, dem progressionsfreien Überleben, dem Tumoransprechen sowie der Zeit bis zum Ansprechen und der Dauer des Ansprechens bestätigen den hohen, mit den anderen

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Immun-Checkpoint-Inhibitor-Kombinationen vergleichbaren Nutzen der Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom. Dabei ist insbesondere die bislang höchste erreichte Krankheitskontrollrate, d. h. der Anteil der Patienten mit komplettem Ansprechen, partiellem Ansprechen oder stabiler Erkrankung, von fast 90 % hervorzuheben. Darüber hinaus erreichen fast 10 % der Patienten eine komplette Remission, die wiederum eine Langzeitremission ermöglicht.

In den indirekten Vergleichen zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib und den jeweiligen Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Nivolumab+Cabozantinib vs. Pembrolizumab+Axitinib bei Patienten mit jeglichem Risikoprofil: HR = 1,117 [95 %-KI: 0,753; 1,656], p = 0,5819; Nivolumab+Cabozantinib vs. Nivolumab+Ipilimumab bei Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil: HR = 0,940 [95 %-KI: 0,646; 1,368], p = 0,7484; Nivolumab+Cabozantinib vs. Avelumab+Axitinib bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil: HR = 0,795 [95 %-KI: 0,401; 1,575], p = 0,5104).

**Endpunktkategorie Morbidität**

Die Morbidität der Patienten wurde mittels des krankheitsspezifischen Symptom-Fragebogens FKSI-DRS sowie über die VAS des generischen Fragebogens EQ-5D erhoben.

Hinsichtlich der Änderung krankheitsbedingter Symptome gemäß FKSI-DRS zeigt sich in der pivotalen Studie CA209-9ER für die Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Vorteil für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber Sunitinib. Das 95 %-KI der standardisierten Mittelwertdifferenz Hedges' g liegt vollständig außerhalb des Werts von 0,2 (SMD = 0,45 [95 %-KI: 0,28; 0,61]). Somit liegt hinsichtlich der Änderung krankheitsbedingter Symptome gemäß FKSI-DRS ein klinisch relevantes Ergebnis zugunsten von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib vor. Dieser Vorteil bestätigt sich in den ergänzend dargestellten Analysen zur Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um die MID von 3 (HR = 0,58 [95 %-KI: 0,41; 0,83], p = 0,0026) bzw. 2 Punkten (HR = 0,59 [95 %-KI: 0,43; 0,80], p = 0,0006). Aufgrund der statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteile hinsichtlich einer Verbesserung der Symptomatik in der Studie CA209-9ER liegt für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber Sunitinib eine für die Patienten spürbare Linderung der Erkrankung vor. Bislang konnte nur für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab ebenfalls ein Vorteil gegenüber Sunitinib hinsichtlich der Symptomatik bei Patienten mit intermediärem Risikoprofil gezeigt werden.

In den indirekten Vergleichen zeigt sich dieser positive Effekt von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib auf die krankheitsbedingte Symptomatik ebenfalls in einem statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib für Patienten mit jeglichem Risikoprofil. Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass der Effektschätzer in einem irrelevanten Bereich liegt, auch wenn die untere Grenze des 95 %-KI nur knapp unterhalb des Werts von 0,2 liegt, ab dem von einem klinisch relevanten Effekt ausgegangen werden kann (SMD = 0,32 [95 %-KI: 0,16; 0,47]). Für die indirekten Vergleiche mit Nivolumab in Kombination mit

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ipilimumab bei Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil und Avelumab in Kombination mit Axitinib bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor. Somit liegt hinsichtlich der Änderung krankheitsbedingter Symptome gemäß FKSI-DRS kein klinisch relevantes Ergebnis zugunsten oder zuungunsten von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber den Arzneimitteln der aktuellen Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Bei der Auswertung zur Änderung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D-VAS zeigt sich in der Studie CA209-9ER ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber Sunitinib für die Gesamtpopulation. Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass der Effektschätzer in einem irrelevanten Bereich liegt (SMD = 0,30 [95 %-KI: 0,14; 0,47]). Jedoch zeigen die Ergebnisse der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um die MID von 7 (HR = 0,64 [95 %-KI: 0,47; 0,86],  $p = 0,0035$ ) bzw. 10 Punkte (HR = 0,56 [95 %-KI: 0,41; 0,78],  $p = 0,0005$ ) statistisch signifikante und klinisch relevante Unterschiede zugunsten von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib. Somit liegt hinsichtlich der Änderung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D-VAS ein Vorteil für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber Sunitinib vor. Damit ist Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib die erste Immun-Checkpoint-Inhibitor-Kombination, die sich vorteilhaft auf den Gesundheitszustand auswirkt.

In den indirekten Vergleichen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten oder zuungunsten von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie für den Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS.

Basierend auf den vorliegenden Ergebnissen liegt für die Endpunkte zur Morbidität ein robuster, klinisch relevanter Vorteil für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber Sunitinib für die krankheitsbedingte Symptomatik gemäß FKSI-DRS vor. Auch für den Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS zeigen sich vorteilhafte Effekte. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß aktueller Festlegung des G-BA liegen keine klinisch relevanten Unterschiede vor, auch wenn die Ergebnisse statistisch signifikante Vorteile für die krankheitsbedingte Symptomatik gemäß FKSI-DRS für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib für Patienten mit jeglichem Risikoprofil zeigen.

**Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels des krankheitsspezifischen Fragebogens FKSI-19 untersucht.

Bei der Auswertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FKSI-19 zeigen sich in der Studie CA209-9ER statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber Sunitinib hinsichtlich der mittleren Änderung über den gesamten Beobachtungszeitraum. Bei Betrachtung des Hedges'  $g$  kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass der Effektschätzer in einem irrelevanten Bereich liegt (SMD = 0,33 [95 %-KI: 0,17; 0,50]).

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In den indirekten Vergleichen liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib und Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab für Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil sowie Avelumab in Kombination mit Axitinib für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FKSI-19 vor. Für Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib liegen keine Ergebnisse für diesen Endpunkt vor, die für einen indirekten Vergleich herangezogen werden können.

Basierend auf den vorliegenden Ergebnissen liegt für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FKSI-19 kein klinisch relevanter Unterschied für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber Sunitinib bzw. gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß aktueller Festlegung des G-BA vor.

**Endpunktkategorie Verträglichkeit**

In der Studie CA209-9ER zeigen sich hinsichtlich der Verträglichkeit keine signifikanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber Sunitinib für die Gesamtraten an schweren UE (UE Grad  $\geq 3$ ) und SUE. Für die Zeit bis zum Therapieabbruch wegen UE liegt ein statistisch signifikanter Nachteil für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib vor (HR = 1,576 [95 %-KI: 1,132; 2,195],  $p = 0,0066$ ). Unter Berücksichtigung der positiven Effekte auf das Gesamtüberleben, die Symptomatik und den Gesundheitszustand ist eine Herabstufung des Zusatznutzens aufgrund dieses Nachteils jedoch nicht gerechtfertigt.

In den indirekten Vergleichen zeigen sich überwiegend keine statistisch signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Gesamtraten an schweren UE, SUE und Therapieabbrüchen wegen UE. Nur für die Zeit bis zum Auftreten von SUE liegt ein statistisch signifikanter Vorteil für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab für Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil vor (HR = 0,708 [95 %-KI: 0,516; 0,971],  $p = 0,0323$ ).

**Gesamtfazit zum Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib zur Erstlinientherapie von Erwachsenen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom**

Für die Gesamtschau des Zusatznutzens der Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind folgende Ergebnisse maßgeblich:

Für *Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib zeigt sich gegenüber Sunitinib*, dem bis vor kurzem geltenden Therapiestandard und der zweckmäßigen Vergleichstherapie der vorangegangenen Nutzenbewertungen der Immun-Checkpoint-Inhibitor-Kombinationen im vorliegenden Anwendungsgebiet, in der Endpunktkategorie

- **Mortalität** eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer,

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- **Morbidität** eine Abschwächung der krankheitsbedingten Symptome gemäß FKSI-DRS und eine für die Patienten spürbare Linderung der Erkrankung hinsichtlich des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS,
- **gesundheitsbezogene Lebensqualität** ein deutlicher positiver Effekt auf die Lebensqualität gemäß FKSI-19 sowie
- **Verträglichkeit** ein akzeptables und handhabbares Nebenwirkungsprofil, das die positiven Effekte der Kategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht einschränkt.

Für *Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib zeigt sich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß aktueller Festlegung des G-BA*, d. h. Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib für Patienten mit jeglichem Risikoprofil, Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab für Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil und Avelumab in Kombination mit Axitinib für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil, in der Endpunktkategorie

- **Mortalität** eine vergleichbare Verlängerung der Überlebensdauer,
- **Morbidität** ein vergleichbarer Einfluss auf die krankheitsbezogenen Symptome und den Gesundheitszustand, basierend auf den Ergebnissen des indirekten Vergleichs mit Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib sogar ein deutlicher Vorteil von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib hinsichtlich der krankheitsbedingten Symptome gemäß FKSI-DRS,
- **gesundheitsbezogene Lebensqualität** ein vergleichbarer Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie
- **Verträglichkeit** ein adäquates Sicherheitsprofil, hinsichtlich einzelner Ergebnisse auch vorteilhafte Effekte, sodass einzelne Patienten von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber den anderen Immun-Checkpoint-Inhibitor-Kombinationen ggf. profitieren können.

Insgesamt ergibt sich aus den vorliegenden Ergebnissen ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber dem bis vor kurzem geltenden Therapiestandard Sunitinib im Sinne einer einheitlichen Bewertung von Arzneimitteln einer Wirkstoffklasse gemäß § 6 Abs. 3 AM-NutzenV. Der Zusatznutzen beruht insbesondere auf einer erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer, einer Abschwächung krankheitsbedingter Symptome und für die Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung.

Zudem ergibt sich ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren** Zusatznutzen für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber den Immun-Checkpoint-Inhibitor-Kombinationen der aktuellen Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dieser Zusatznutzen ist begründet durch eine vergleichbare Verlängerung des Gesamtüberlebens, eine Abschwächung krankheitsbedingter Symptome im Vergleich zu Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib bei Patienten mit jeglichem Risikoprofil, und ein akzeptables und handhabbares Sicherheitsprofil. In Bezug auf das Sicherheitsprofil liegen darüber hinaus für bestimmte Aspekte auch Vorteile vor, die im Rahmen einer individuellen Therapieentscheidung für den einzelnen Patienten einen höheren Nutzen bedeuten können.

## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

Die Zielpopulation von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib umfasst erwachsene Erstlinienpatienten mit einem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom.

Ein Nierenzellkarzinom wird als „fortgeschritten“ bezeichnet, wenn aufgrund der lokalen Ausbreitung des Tumors und/oder dessen Metastasierung keine operative Therapie in kurativer Intention möglich und daher eine systemische Therapie indiziert ist. Es ist davon auszugehen, dass ein fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom weitestgehend dem Stadium IV nach UICC zuzuordnen ist, welches im Wesentlichen metastasierte Erkrankungen umfasst.

Die zugelassene Indikation umfasst nicht-vorbehandelte Patienten (Erstlinienpatienten). Unter einer Vorbehandlung wird eine vorangegangene systemische Therapie der fortgeschrittenen Erkrankung verstanden.

Die Einschätzung der Risikoprognose, z. B. mittels IMDC-Kriterien, wird in der Regel bei Erstlinienpatienten vorgenommen, um die Überlebenswahrscheinlichkeit abzuschätzen. Das Anwendungsgebiet für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib umfasst Erstlinienpatienten unabhängig vom Risikoprofil, d. h. mit günstigem, intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

In früheren Stadien des Nierenzellkarzinoms zielt die Behandlung auf eine vollständige operative Entfernung des Primärtumors und eventuell vorhandener regionärer Lymphknotenmetastasen ab, womit eine Heilung erreicht werden kann. Dagegen ist die Behandlung der fortgeschrittenen Erkrankung – entsprechend des vorliegenden Anwendungsgebiets – im Allgemeinen palliativ. Ziele der Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms sind eine Verbesserung des Gesamtüberlebens, eine Chance auf ein mögliches Langzeitüberleben in Verbindung mit einem akzeptablen Nebenwirkungsprofil sowie eine Verbesserung der Lebensqualität.

Die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms hat sich in den letzten beiden Jahrzehnten zweimal maßgeblich gewandelt: Der erste Wandel erfolgte seit 2006 von der unspezifischen Immuntherapie mit Zytokinen zu Inhibitoren der Angiogenese und des mTOR-Signalwegs. Diese zielgerichteten Wirkstoffe können bei Patienten mit metastasierter Erkrankung zu einer besseren Prognose mit längeren stabilen Erkrankungsphasen führen. Dennoch ist das Gesamtüberleben der Patienten unter diesen Therapien weiterhin stark verkürzt. Durch die Zulassung der Immun-Checkpoint-Inhibitoren in den letzten Jahren erfolgte ein zweiter Wandel des Therapiestandards für Patienten, die für eine solche Therapie geeignet sind. Trotz deutlicher Verbesserung der Überlebensprognose ist der Anteil der Patienten, die eine langfristige komplette Remission erreichen, nach wie vor gering und viele Patienten weisen eine progressive, d. h. nicht kontrollierte, Erkrankung auf.

Entsprechend besteht nach wie vor ein hoher Bedarf an neuen Therapieoptionen mit dem Ziel, Langzeitremissionen zu erzielen und somit das Gesamtüberleben zu verlängern.

Die Kombinationstherapie aus Nivolumab und Cabozantinib stellt unter Berücksichtigung des deutlichen Überlebensvorteils gegenüber Sunitinib bei einem gut charakterisierten und beherrschbaren Nebenwirkungsprofil einen weiteren Fortschritt in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms dar und kann somit zur Deckung des hohen therapeutischen Bedarfs beitragen. Die Kombination des hoch wirksamen Immun-Checkpoint-Inhibitors Nivolumab mit dem Multi-Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) Cabozantinib ermöglicht eine breite anti-tumorale Wirksamkeit und Synergieeffekte in der Tumorabwehr. Für den Patienten spiegelt sich dies in einem verlängerten Gesamt- und Progressionsfreien Überleben, der bislang höchsten erreichten Krankheitskontrollrate von fast 90 % und teilweise kompletten Remissionen, die eine Langzeitremission ermöglichen, wider. Die Kombinationstherapie aus einem langfristig wirksamen Immun-Checkpoint-Inhibitor und einem schnell eingreifenden Multi-TKI mit breitem Wirkspektrum stellt insbesondere für Patienten mit hohem Remissionsdruck eine vorteilhafte Therapieoption dar.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
M	<u>Gesamtes Anwendungsgebiet:</u> Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom	3.471 – 3.890
	a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0) <sup>b</sup>	476 – 743
	b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1 – 2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score $\geq$ 3) <sup>b</sup>	2.777 – 3.392
IMDC: <i>International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database</i> a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Aufteilung des Anwendungsgebiets und zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß G-BA.		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
M	gesamtes Anwendungsgebiet	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom	<u>Zusatznutzen gegenüber Sunitinib<sup>b</sup></u> : erheblich  <u>Zusatznutzen gegenüber den Immun-Checkpoint-Inhibitor-Kombinationen<sup>c</sup></u> : nicht quantifizierbar	3.471 – 3.890
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Sunitinib stellte im vorliegenden Anwendungsgebiet bis vor kurzem den Therapiestandard dar und war zweckmäßige Vergleichstherapie in den Nutzenbewertungen der Immun-Checkpoint-Inhibitoren Avelumab, Ipilimumab, Nivolumab und Pembrolizumab. BMS erachtet daher auch die Ergebnisse der pivotalen Zulassungsstudie CA209-9ER für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib gegenüber Sunitinib i. S. e. einheitlichen Bewertung von Arzneimitteln einer Wirkstoffklasse gemäß § 6 Abs. 3 AM-NutzenV als relevant für die Bewertung des Zusatznutzens.</p> <p>c: Die Immun-Checkpoint-Inhibitor-Kombinationen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib (für Patienten mit jeglichem Risikoprofil), Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (für Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil) und Avelumab in Kombination mit Axitinib (für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) stellen die zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß aktueller Festlegung durch den G-BA dar.</p>				

## 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
M	<u>Gesamtes Anwendungsgebiet:</u> Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom	Nivolumab (480 mg) + Cabozantinib: 145.747,15 €
	a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0) <sup>b</sup>	
	b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1 – 2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score $\geq$ 3) <sup>b</sup>	Nivolumab (240 mg) + Cabozantinib: 146.982,28 €
IMDC: <i>International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database</i> a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Aufteilung des Anwendungsgebiets und zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß G-BA.		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
M	Gesamtes Anwendungsgebiet (Teilanwendungsgebiet a und b)	Pembrolizumab + Axitinib	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom	147.809,80 €
	Teilanwendungsgebiet b	Nivolumab + Ipilimumab	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score $\geq 1$ )	Nivolumab (480 mg) + Ipilimumab: 99.212,06 €  Nivolumab (240 mg) + Ipilimumab: 104.554,37 €
	Teilanwendungsgebiet b	Avelumab + Axitinib	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score $\geq 3$ )	130.903,96 €
IMDC: <i>International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database</i>				
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

In der aktuellen Fachinformation für OPDIVO® sind folgende Anforderungen für die qualitätsgesicherte Anwendung genannt:

Die Behandlung muss von einem auf dem Gebiet der Krebsbehandlung erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden. Die Zubereitung sollte, besonders im Hinblick auf die Asepsis, durch geschultes Personal im Einklang mit den Richtlinien zur guten Herstellungspraxis durchgeführt werden.

OPDIVO darf nicht als intravenöse Druck oder Bolus Injektion verabreicht werden. Die OPDIVO-Infusion sollte nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln über dieselbe intravenöse Infusionsleitung infundiert werden.

Die Patienten müssen während der Behandlung auf Anzeichen oder Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen (imNW) beobachtet werden. Bei Anwendung von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib wurden vergleichbare Häufigkeiten von imNW wie bei der Nivolumab-Monotherapie beobachtet. Die meisten imNW verbesserten sich oder verschwanden bei geeignetem Nebenwirkungsmanagement. Bei der Kombinationstherapie sollten Patienten fortlaufend auf kardiale und pulmonale Nebenwirkungen hin überwacht werden, sowie vor und regelmäßig während der Behandlung auf klinische Anzeichen und Symptome und Laborwertabweichungen, die Störungen des Elektrolythaushalts und Dehydratation erkennen lassen. In der Fachinformation sind spezifische Richtlinien zur Behandlung von imNW empfohlen, ebenso sind Bedingungen für Therapieabbrüche und Therapieunterbrechungen aufgrund auftretender imNW beschrieben.

Im Vergleich zur Nivolumab-Monotherapie wurden unter Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib häufiger Grad 3 und 4 ALT- und AST-Anstiege berichtet. Leberenzyme sollten vor Beginn und regelmäßig während der Behandlung beobachtet werden. Den Richtlinien für das medizinische Management gemäß der Fachinformationen beider Medikamente sollte gefolgt werden.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Für Kinder und Jugendliche, ältere Menschen, Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion, Patienten mit aktiven Gehirnetastasen, Patienten mit einer Autoimmunerkrankung, Patienten mit systemischer Immunsuppression sowie schwangere und stillende Frauen fasst die Fachinformation besondere (Warn-)Hinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung zusammen.

Die Bedingungen und Einschränkungen für die Abgabe und die sichere und wirksame Anwendung von Nivolumab sind in Anlage II der SmPC beschrieben. BMS setzt zusätzlich die Patientenkarte zur Risikominimierung entsprechend den Anforderungen der Zulassungsbehörde ein. Die Patientenkarte enthält die Beschreibung der Anzeichen bzw. Symptome der imNW, bei denen der behandelnde Arzt sofort zu kontaktieren ist. Des Weiteren enthält die Patientenkarte die Kontaktdaten des behandelnden Arztes sowie den Hinweis, dass die Nebenwirkungen einer Behandlung mit Nivolumab auch Wochen und Monate nach der letzten Gabe auftreten können.